

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DES SCIENCES

Laboratoire de chimie biologique et organique spéciale

Prof. Th. POSTERNAK

Transpositions d'hydroxydiquinones

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur ès sciences chimiques

par

RENÉ HUGUENIN

de Genève

Ingénieur-chimiste diplômé de l'Université de Genève

Thèse N° 1258

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DES SCIENCES

Laboratoire de chimie biologique et organique spéciale

Prof. Th. POSTERNAK

Transpositions d'hydroxydiquinones

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur ès sciences chimiques

par

RENÉ HUGUENIN

de Genève

Ingénieur-chimiste diplômé de l'Université de Genève

Thèse N° 1258



Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

*La Faculté des Sciences, sur le préavis de Monsieur le professeur
Th. Posternak, autorise l'impression de la présente thèse, sans ex-
primer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 25 juin 1956.

Le doyen:
Edouard PAREJAS

THÈSE N° 1258

Ces travaux ont été effectués dans le laboratoire de chimie biologique et organique spéciale, de novembre 1953 à mai 1956.

Je tiens à exprimer ma vive reconnaissance à Monsieur le professeur Th. Posternak pour ses conseils et pour l'attention avec laquelle il a suivi ces recherches.

A MES PARENTS

A MA FEMME

INTRODUCTION

Au cours de la préparation de substances quinoniques de structure voisine de celle de la phoenicine (dihydroxy-2,2'-diméthyl-4,4'-diquinone-3,6,3',6'), pigment du champignon inférieur *Penicillium phoeniceum*, et dont la constitution avait été établie en 1938 (1), Th. Posternak et W. Alcalay (2, p. 36) observèrent que l'hydroxy-6-diméthyl-4,4'-diquinone-2,5,2',5' se transposait, sous l'action d'acides dilués, en une substance de propriétés toutes différentes, dépourvue notamment de tout caractère quinonique.

C'est la constitution de ce produit de transposition que nous nous sommes proposé d'établir au cours de ce travail. Le spectre d'absorption dans l'infra-rouge, la dégradation par oxydation et par hydrazinolyse de la substance nous ont permis d'en préciser la structure, qu'une synthèse est finalement venue confirmer.

Nous avons, d'autre part, préparé une substance parente du produit de transposition précédent, dont elle ne diffère que par le remplacement des deux groupes méthyle par deux restes méthoxyles.

PARTIE THEORIQUE

I. PROPRIETES GENERALES DU PRODUIT DE TRANSPOSITION DE L'HYDROXY-6-DITOLUQUINONE-4,4'

La transposition de l'hydroxy-6-diméthyl-4,4'-diquinone-2,5, 2',5' a lieu lorsqu'on traite cette substance par des acides dilués, même dans des conditions très douces: par exemple, en abandonnant une suspension d'hydroxyditoluquinone dans l'acide acétique dilué, vingt-quatre heures et à température ordinaire.

L'hydroxyditoluquinone cristallise en aiguilles jaunes fondant à 178-180°. Elle est soluble, en rouge, dans le carbonate de sodium 2 N; la coloration vire au jaune par acidification. Cette substance présente les réactions quinoniques suivantes: elle libère quatre atomes d'iode d'une solution aqueuse acidifiée d'iodure de potassium; elle se combine à deux molécules de cyclopentadiène; elle se condense avec une molécule d'ortho-phénylène-diamine.

Le produit de transposition cristallise en aiguilles ou tablettes rouge brun, fondant à 271-273°. Il est insoluble dans le carbonate de sodium 2 N, soluble dans la soude caustique N, en jaune; il reprécipite, inaltéré, par acidification. Il ne donne aucune des réactions quinoniques citées plus haut. Comme il contient un atome d'hydrogène actif (Zerewitinoff), qu'il donne un dérivé mono-acétylé, un dérivé mono-ortho-chlorobenzoylé, il semble n'avoir qu'un hydroxyle libre. On détermine la présence de deux groupes méthyle fixés sur des atomes de carbone (méthode de Kuhn et Roth, Z. angew. Ch., 44, 850 (1931)). Par hydrogénation catalytique, dans l'acide acétique, en présence d'oxyde de platine, le produit de transposition absorbe trois molécules d'hydrogène.

La transposition n'est pas du type de celle décrite par Erdtman (3, p. 223), par laquelle différentes diquinones sont transformées en dérivés du dibenzofuranne. Ces substances diffèrent de notre produit de transposition par une réaction bleu intense avec les alcalis caustiques, par leurs propriétés quinoniques et par la présence d'un hydroxyle de plus que dans la molécule de diquinone.

Les dérivés méthylé et acétylé de l'hydroxyditoluquinone subissent la transposition avec un certain retard, explicable par le fait que ces groupements sont tout d'abord hydrolysés. On peut en déduire que la présence, du moins intermédiaire, du groupe phénolique libre est indispensable pour que l'isomérisation puisse s'effectuer.

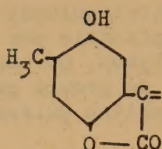
II. DETERMINATION DE LA CONSTITUTION DU PRODUIT DE TRANSPOSITION

Le spectre d'absorption, dans l'infra-rouge, du produit de transposition comporte une bande, vers 5,65 microns, pouvant correspondre à une fonction lactonique. Titrant à retour, par voie potentiométrique ou en présence d'indicateur, le produit de transposition dissous dans un excès d'alcali, on observe une double acidité faisant prévoir l'existence de deux fonctions lactoniques.

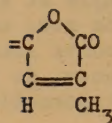
Par oxydation chromique (3-6 atomes d'oxygène), le produit de transposition fournit une substance jaune $C_{14}H_{10}O_6$ fortement acide et comportant un groupement quinonique par molécule (elle libère 2 atomes d'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium). Le produit de réduction fourni par ce dosage quinonique est identique au produit de transposition, lequel ne possède qu'un groupe phénolique. Il est donc probable que la fonction carboxyle du produit d'oxydation se condense avec l'un des hydroxyles formés par la réduction du noyau quinonique pour donner un groupement lactonique.

Le dérivé méthylé du produit de transposition, oxydé par le permanganate, puis méthylé, conduit à l'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzoïque XVII, ce qui rend peu probable l'existence de deux noyaux carbocycliques condensés, dans la molécule du produit de transposition.

On sait que les cycles lactoniques sont ouverts, sous l'action de l'hydrate d'hydrazine, avec formation d'une fonction hydroxyle et d'une fonction hydrazide. Par hydrazinolyse, le dérivé méthylé du produit de transposition fournit le dihydrazide de l'acide mésaconique XV d'une part, un hydrazide de formule brute $C_{10}H_{14}O_3N_2$ d'autre part. Ce dernier, saponifié puis méthylé, donne l'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VI (substance qui a été synthétisée au cours de ce travail), ce qui permet de lui attribuer la formule XVIII. La présence de ce groupe carboxyle rend probable, dans la molécule du produit de transposition, l'existence du cycle lactonique indiqué ci-dessous (formule A). Le reste de la molécule possède donc la formule brute C_5H_4O ; il comporte un groupe méthyle fixé à un atome de carbone,



Formule A



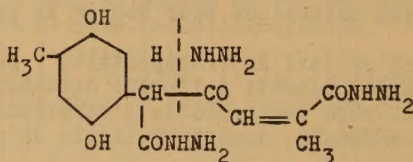
Formule B

nique et il fournit l'hydrazide mésaconique par hydrazinolyse. On s'est arrêté à la formule B, qui correspond à ces indications.

Ces observations permettent d'attribuer au produit de transposition la formule XI et à son dérivé méthylé la formule XVI, ce qui a été confirmé par synthèse. Le produit de transposition consiste donc en la γ (hydroxy-5-méthyl-6-coumaranone-2-ylidène-3)- α méthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide.

Le produit de transposition fournit, par hydrazinolyse, l'hydrazide mésaconique XV et l'hydrazide XIV de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique.

On remarque que, sous l'action de l'hydrate d'hydrazine, il y a eu non seulement ouverture des cycles lactoniques, mais encore scission de la molécule de produit de transposition en deux fragments, par rupture d'une liaison entre deux atomes de carbone. Cette réaction est étrange; en effet, on se serait plutôt attendu à la formation d'une pyrazolone, par élimination d'une molécule d'eau entre le groupe carbonyle et la fonction hydrazide la plus proche.



On doit également admettre que, sous l'action du réactif, il y a eu transposition stérique de l'hydrazide citraconique, qui aurait dû vraisemblablement se former, en hydrazide mésaconique. Ces transpositions de dérivés citraconiques en dérivés mésaconiques s'observent fréquemment, sous l'action de la chaleur, des acides, des alcalis, etc.

Lors de l'oxydation chromique du produit de transposition (3-6 atomes d'oxygène), on a obtenu une deuxième substance à caractère moyennement acide (elle est soluble dans le carbonate de sodium 2 N) possédant la formule brute $(C_8H_6O_3)_n$ et ne libérant pas d'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium.

Quant à l'acide quinonique dont on a parlé plus haut, on peut

lui attribuer la formule XII. Il perd, par chauffage, de l'anhydride carbonique en se transformant en une substance rouge ne libérant plus d'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium. Soumis à l'hydrogénation catalytique, en solution acétique, en présence d'oxyde de platine, l'acide quinonique XII absorbe 5 molécules d'hydrogène, dont 4 rapidement (en $\frac{1}{2}$ h.). Les deux doubles liaisons C=C et le groupement quinonique absorbent chacun une molécule d'hydrogène. En outre, il y a sans doute hydrogénolyse du groupement lactonique, ce qui porte à 4 le nombre de molécules d'hydrogène absorbées. Quant à la cinquième molécule, on peut penser qu'elle a servi, soit à hydrogéner partiellement le noyau aromatique soit, plus probablement, à hydrogénolyser le groupement lactonique s'étant sans doute formé, dans l'acide acétique, entre le groupe carboxyle et l'hydroxyle phénolique. On aurait donc dû trouver une absorption d'une molécule de plus, seulement, que dans le cas du produit de transposition. Or, Alcalay avait observé une absorption de 3 molécules d'hydrogène, pour une durée d'hydrogénation de 55 minutes. Il est probable que si cette hydrogénation avait été poursuivie, une absorption d'une molécule d'hydrogène supplémentaire aurait été observée. Dans notre cas, en effet, l'absorption de la dernière molécule n'a été achevée qu'après une dizaine d'heures.

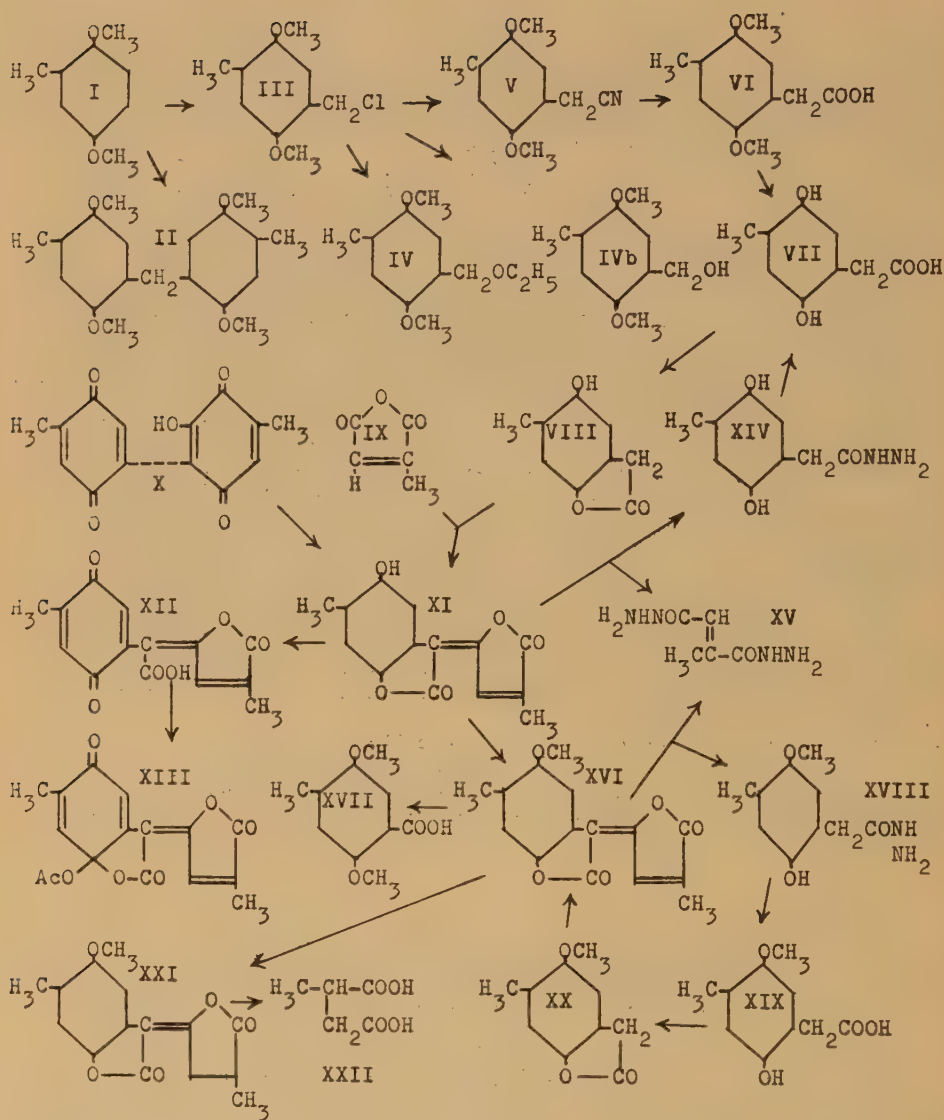
On a tenté, sans succès, de soumettre la substance quinonique à la réaction de Thiele. Il en est résulté une substance jaune n'ayant plus ni propriétés acides ni propriétés quinoniques et dont la formule brute $C_{16}H_{12}O_7$ permet de lui attribuer la formule d'un lactol acétylé (XIII).

Le produit de transposition méthylé XVI est réduit, par la poudre de zinc et l'acide acétique, en une substance jaune $C_{15}H_{14}O_5$. Cette substance fournissant de l'acide méthylsuccinique XXII par ozonolyse (Posternak, non publié), on peut lui attribuer la formule XXI.

III. SYNTHÈSES DU PRODUIT DE TRANSPOSITION ET DE CERTAINS DE SES PRODUITS DE DÉGRADATION

Gabriel avait réussi à condenser, par chauffage en présence d'anhydride acétique fondu, l'anhydride phthalique avec l'acide acétique (5) ou phénylacétique (6), pour obtenir le méthylène-phthalide d'une part, le benzylidène-phthalide d'autre part.

On a appliqué, avec succès, une réaction de condensation du même type au mélange de l'anhydride citraconique IX et de la lactone XX de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique XIX, lac-



tone qui a été obtenue par hydrazinolyse du produit de transposition méthylé XVI, hydrolyse de l'hydrazide XVIII et lactonisation par chauffage de l'acide XIX. Le groupe carboxyle étant bloqué par lactonisation, la décarboxylation observée dans le cas des condensations effectuées par Gabriel n'a pas lieu.

Le produit de réaction est identifié avec le produit de transposition méthylé par analyse quantitative (C, H, groupe méthoxyle), par détermination de la température de fusion du mélange des deux substances, par l'identité des spectres d'absorption U.-V. et I.-R.

Le produit de transposition lui-même a été synthétisé d'une manière analogue, en remplaçant la lactone XX par la lactone VIII de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VII. Le produit de réaction a été identifié au produit de transposition de la même manière que pour le dérivé méthylé.

La lactone VIII a été préparée de deux manières: d'une part, à partir du produit de transposition XI, en passant par l'hydrazide XIV et l'acide VII, d'autre part, par synthèse totale, dont nous résumons ci-dessous les étapes.

On a utilisé les indications de L.I. Smith et F.L. Austin (7) pour leur synthèse de l'acide diméthoxy-2,5-diméthyl-3,4-phénylacétique, en modifiant certaines conditions pour qu'elles soient applicables à la préparation de l'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VI.

On effectue tout d'abord une chlorométhylation du diméthoxy-2,5-toluène I en présence d'un excès d'aldéhyde formique. On isole, par distillation sous vide, puis par recristallisation, le diméthoxy-2,5-chlorométhyl-4-toluène III (on sait que la position 4 du diméthoxytoluène I est fortement activée). On sépare un produit accessoire, solide incolore ne contenant pas de chlore; l'analyse élémentaire et la détermination du poids moléculaire permettent de penser qu'il s'agit du tétraméthoxy-2,5,2',5'-diméthyl-4,4'-diphénylméthane II. La formation de ce produit est favorisée lorsqu'on diminue la quantité de formaldéhyde ou qu'on dilue le milieu avec de l'alcool.

Dans les conditions indiquées par Smith et Austin (7), l'atome de chlore de notre produit chlorométhylé III est principalement remplacé par un groupe hydroxyle ou éthoxyle, par réaction avec l'eau ou l'alcool. On a pu améliorer le rendement en nitrile et en son produit d'hydrolyse, l'acide VI, en employant un fort excès de cyanure de sodium et en hydrolysant directement le mélange de réaction, sans isoler le nitrile, selon les indications de Schöpf et Winterhalder (8). L'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VI est séparé des constituants neutres par extraction au bicarbonate de sodium aqueux.

Aux fins d'analyse, on a isolé le nitrile par distillation sous vide. Les produits accessoires sont constitués par l'alcool diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzylique IVb et par l'éther mono-éthylique correspondant IV; ils réagissent avec l'acide chlorhydrique concentré en régénérant le dérivé chlorométhylé III.

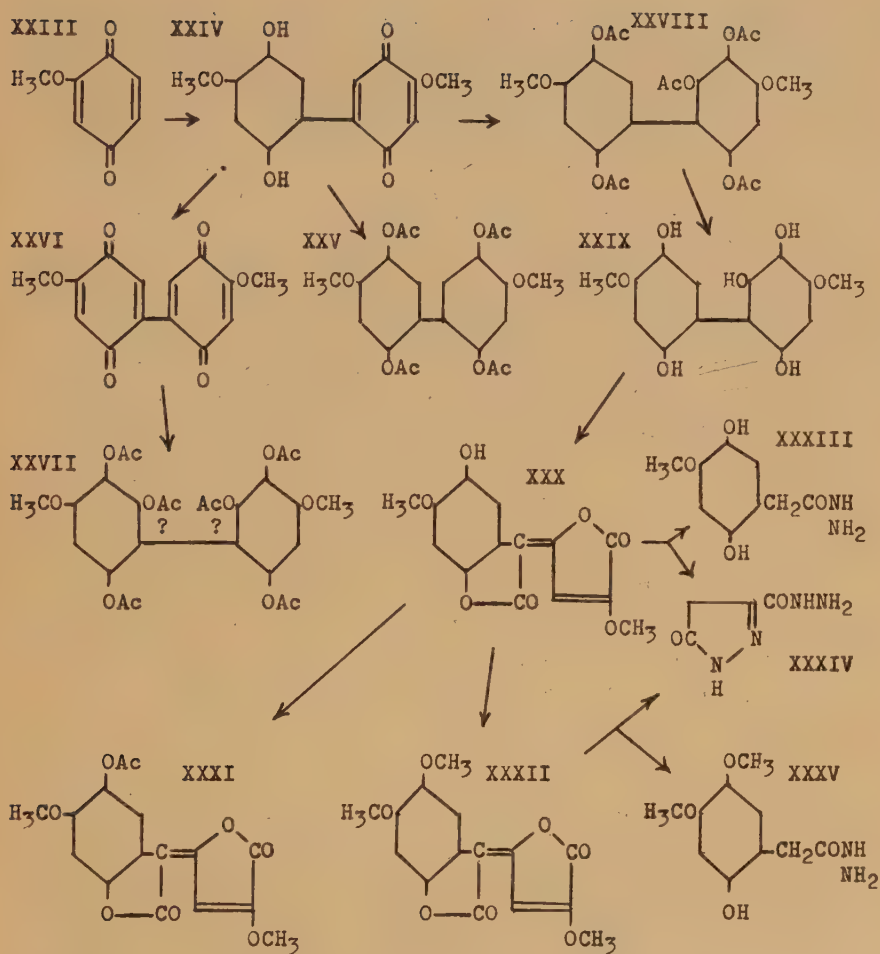
L'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VI est déméthylé par chauffage dans l'acide bromhydrique à 47 %. L'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VII obtenu est partiellement lactonisé. On parvient à la lactonisation par distillation sous vide. On n'est pas parvenu à métyler la lactone VIII par le diazométhane.

IV. PREPARATION D'UN NOUVEAU PRODUIT DE TRANSPOSITION

Dans le but d'examiner l'influence d'autres substituants sur la transposition d'hydroxydiquinones, on a tenté de préparer l'hydroxy-6-diméthoxy-4,4'-diquinone-2,5,2',5', ne différant de l'hydroxyditoluquinone que par le remplacement de deux groupes méthyle par deux groupes méthoxyle. Il n'a toutefois pas été possible d'isoler cette quinone à l'état pur, car elle subit la transposition avec une extrême facilité.

On est parti de la dihydroxy-2,5-diméthoxy-4,4'-diphénoquinone-2'-5' XXIV, obtenue, selon Erdtman (3, p. 211), par oxydation de la vanilline; la méthoxyquinone formée se couple, sous l'action des acides, pour donner la quinhedrone interne XXIV. Erdtman attribue à cette substance XXIV la structure, soit d'une quinone indigoïde, soit d'une quinhedrone interne (3, p. 199). Dean, Osman et Robertson (J. Chem. Soc. 1955, 11) envisagent en outre la possibilité d'une véritable quinhedrone. Sans trancher la question, nous penchons pour la formule de quinhedrone interne.

Sous l'action du réactif de Thiele (mélange de 95 volumes d'anhydride acétique et de 5 volumes d'acide sulfurique), la substance XXIV fournit le dérivé penta-acétylé XXVIII, à la formation duquel on s'attendait. Par analogie avec le penta-acétoxy-2,5,2',5',6'-diméthyl-4,4'-diphényle, dont la constitution a été établie avec certitude (2, p. 15) et qui, par hydrolyse et oxydation, fournit une substance quinonique se transposant sous l'action d'acides dilués - l'hydroxyle situé en 6' paraissant indispensable à la transposition -, on admet qu'un groupe acétoxyle s'est, par la réaction de Thiele, fixé en 6', également dans le cas du penta-acétoxy-2,5,2',5',6'-diméthoxy-4,4'-diphényle XXVIII, lequel conduit, par la même suite d'opérations, à un produit de transposition de propriétés analogues. Erdtman mentionne (3, p. 200) que, sous l'action de l'anhydride acétique, la quinhedrone interne XXIV subit une dismutation en diméthoxy-4,4'-diquinone XXVI et en le dérivé tétra-acétylé de la dihydroquinone correspondante (XXV). Nous avons observé que cette dismutation avait lieu, partiellement, sous l'action du réactif de Thiele; elle est d'autant plus forte que le produit de départ est moins pur. La diquinone XXVI, insoluble dans le réactif, est filtrée; le dérivé tétra-acétylé XXV est éliminé par re-



cristallisation. La diquinone pouvant subir, quoique fort lentement, la réaction de Thiele, il n'est pas recommandé de prolonger la durée de réaction au delà de trois heures.

Le dérivé penta-acétylé XXVIII fournit, par hydrolyse dans le méthanol chlorhydrique N, le dérivé penta-hydroxylé correspondant XXIX. Oxydé en solution aqueuse ou alcoolique, ce dernier se transforme en une substance brun foncé ne libérant que 8 % de la quantité d'iode prévue pour une diquinone. Cette substance est soluble dans le carbonate de sodium, en jaune. On a sans doute affaire principalement à un produit de transposition incomplètement lactonisé; en effet, au contact des acides minéraux, par suite d'une lactonisation complète, le produit devient insoluble dans le carbonate. Recristallisé dans l'acide acétique, il se présente sous la forme de bâtonnets rouge brun ayant les mêmes propriétés que le produit de transposition de l'hydroxyditoluquinone: insolubilité dans le carbonate; solubilité, en jaune, dans la soude caustique N; précipitation, par acidification, de la substance inaltérée. De ces observations, on peut déduire que l'hydroxydiquinone attendue se forme sans doute intermédiairement, mais que, de caractère instable, elle se transpose très facilement.

Par analogie avec le premier produit de transposition XI, et grâce à l'étude des produits d'hydrazinolyse, on peut attribuer à ce nouveau produit de transposition la constitution XXX.

Le nouveau produit de transposition XXX contient deux groupements lactoniques, ce qu'on établit de la manière indiquée pour le premier produit de transposition XI.

Méthylé en solution alcaline, le produit XXX fournit le dérivé monométhylé XXXII. Ces deux substances présentent des spectres U.-V. et I.-R. très semblables à ceux des substances XI et XVI.

Par hydrazinolyse, le nouveau produit de transposition et son dérivé méthylé fournissent des hydrazides de formules brutes correspondant à celles des hydrazides XXXIII et XXXV. En ce qui concerne le fragment non aromatique de la molécule (le même, qu'il s'agisse du produit de transposition ou de son dérivé méthylé), on n'a pas obtenu le dihydrazide méthoxymaléique ou méthoxyfumarique dont on prévoyait la formation, mais le sel formé par l'hydrazide de l'acide pyrazolone-5-carboxylique-3 avec une molécule d'hydrazine. Von Rothenburg (9) d'une part, Curtius (10) d'autre part, ont obtenu, en soumettant à l'action d'hydrate d'hydrazine l'oxalacétate d'éthyle, un mélange de cet hydrazide XXXIV (aiguilles fondant à 238° (9), 254° (10) et de son sel avec une molécule d'hydrazine (aiguilles plates se décomposant à 199-200°). Par acidification prudente, Curtius a pu enlever cette molécule d'hydrazine.

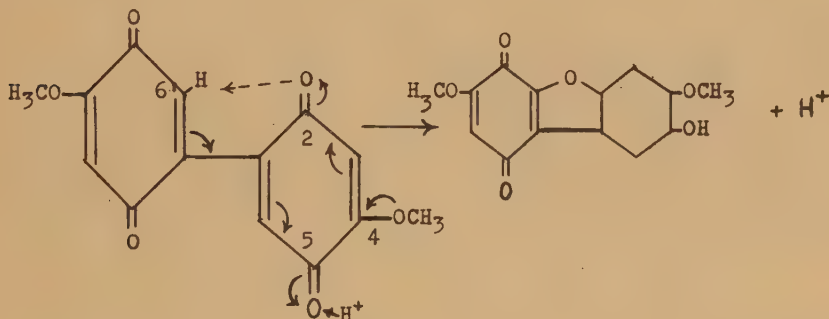
Nous avons fait réagir l'hydrate d'hydrazine sur l'oxalacétate de diéthyle, le méthoxymaléate de diméthyle (préparé -avec un rendement de 25 % selon Rothaas (11) à partir du sel de pyridine de l'anhydride diacétyltartrique (A. Wohl, 12) et enfin sur le deuxième produit de transposition. Par acidification, nous avons obtenu dans les trois cas l'hydrazide de l'acide pyrazolone-5-carboxylique-3

XXXIV (même spectre I.-R., même F.: 260°d). L'analyse conduit, dans les trois cas, aux mêmes chiffres indiquant, chez cet hydrazide XXXIV séché 15-16 h. sous vide à température ordinaire, la présence d'environ 0,2 molécule d'eau de cristallisation. Curtius, en revanche, indique 0,75 molécule d'eau de cristallisation ne pouvant être éliminée que très lentement par chauffage à 120°.

V. MECANISME DES TRANSPOSITIONS

Erdtman (3, p. 223) propose le mécanisme suivant pour expliquer la transposition de la diméthoxy-4,4'-diquinone en dérivé dibenzofurannique.

Il considère les deux systèmes conjugués représentés sur la figure suivante.

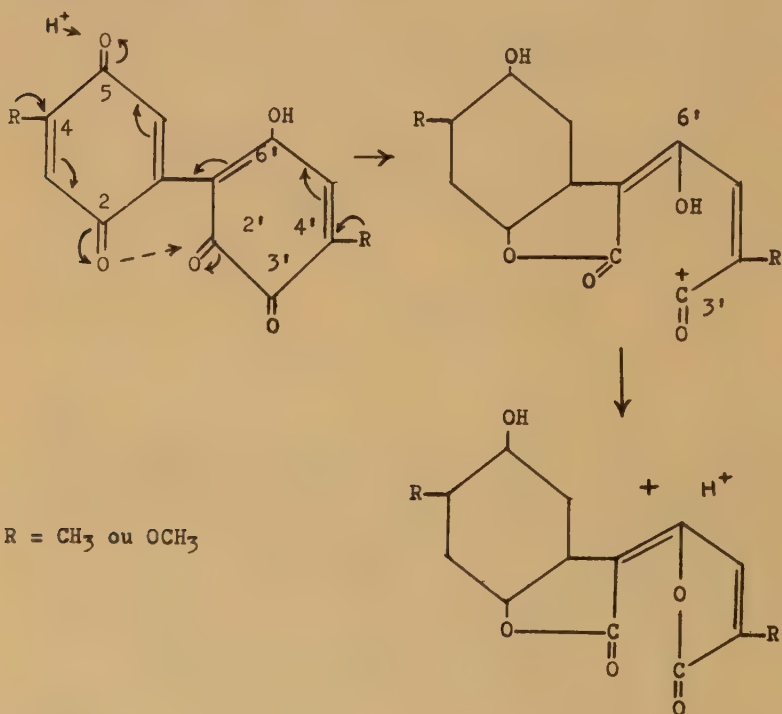


La transposition se faisant plus facilement en présence d'acides (elle peut se faire également par chauffage), Erdtman admet que la réaction est amorcée par l'attraction d'un ion hydrogène sur l'oxygène d'un groupe carbonyle. Le carbone 6'étant chargé positivement (extrémité d'un des systèmes conjugués envisagés) et l'oxygène du groupe carbonyle 2 étant polarisé négativement, aux dépens du groupe méthoxyle situé en 4, un pont d'oxygène s'établit entre les atomes de carbone 2 et 6', en même temps qu'un ion hydrogène est expulsé, les deux électrons de la liaison C-H, en 6', étant utilisés pour réduire le noyau quinonique.

Ce mécanisme, modifié, peut être appliqué à nos transpositions. La transposition ayant lieu sous l'action des acides, on peut admettre, ici aussi, qu'un proton est attiré par le groupe carbonyle 5 (le groupe méthyle ou méthoxyle situé en 4' agissant comme donneur d'électrons, par l'intermédiaire d'un système de trois doubles liaisons conjuguées). L'oxygène du groupe carbonyle 2, polarisé

aux dépens du groupe méthyle ou méthoxyle 4, forme avec le carbone 2' (portant une charge positive partielle explicable par le caractère électronégatif de l'oxygène voisin) une liaison lactonique, en même temps qu'il y a rupture de la liaison entre les atomes de carbone 2' et 3', différence essentielle avec la transposition d'Erdtman. Les deux électrons de cette liaison servent à réduire le noyau quinonique, tandis que le carbone 3' se charge positivement. Une deuxième liaison lactonique se forme entre cet atome de carbone et l'hydroxyle situé en 6', avec expulsion d'un proton. L'ion hydrogène introduit au début est ainsi régénéré.

Ce mécanisme permet d'expliquer pourquoi les transpositions d'Erdtman et les nôtres sont facilitées par la présence des groupes méthoxyle. On sait en effet que ces derniers, fixés sur un noyau aromatique, cèdent plus facilement des électrons que les groupes méthyle.



PARTIE EXPERIMENTALE

I. PROPRIETES GENERALES

DU PRODUIT DE TRANSPOSITION DE L'HYDROXYDITOLUQUINONE

Dosage lactonique

PAR VOIE POTENTIOMETRIQUE.

On dissout environ 20 mg de produit de transposition dans 3 cc de potasse caustique aqueuse 0,1 N, en chauffant légèrement. Après refroidissement, on titre à retour en déterminant, après chaque addition d'acide sulfurique 0,1 N, la valeur du pH de la solution. Trois essais ont permis de déterminer deux points de neutralisation, correspondant à: 2,4 et 1,08; 2,35 et 1,08; 2,35 et 1,1 équivalents du produit de transposition. Calculé: 2,00 et 1,00.

Valeurs des pK: approximativement 6,5 et 2,5. La substance précipite aux environs du pH 3, par suite de lactonisation.

EN PRESENCE D'INDICATEUR.

11,13 mg de produit de transposition sont dissous dans 2 cc de soude caustique aqueuse 0,101 N, à chaud. On ajoute 50 cc d'eau bi-distillée et titre en présence de bleu de bromothymol. Il a fallu 1,06 cc d'acide sulfurique 0,105 N.

Trouvé: 2,12 acidités. Calculé: 2,00.

Spectres

Maxima observés dans l'ultra-violet, en solution alcoolique:

$\lambda = 269, 288, 361, 450 \text{ m}\mu$.

Maxima observés dans l'infra-rouge, entre 4 et 7 microns, en mélange avec du bromure de potassium solide: 5,65; 6,03; 6,13; 6,25; 6,79; 6,98 microns.

Résistance aux acides et aux alcalis

Une ébullition à reflux de dix heures de 1 millimole de produit

de transposition dans 60 cc d'acide sulfurique N (H_2SO_4 , 2,7 cc; acide acétique, 80 cc; eau, 17 cc) a permis de récupérer plus de 80 % de produit intact.

Une ébullition à reflux de même durée, en atmosphère d'azote, de 1 millimole de produit de transposition dans 30 cc de potasse méthylalcoolique N a permis de récupérer, après acidification, 67 % de produit inaltéré.

II. ANALYSE ET DEGRADATION DU PRODUIT DE TRANSPOSITION

Oxydation chromique

Lactone-1,4 de l'acide
(p-toluquinone)-5-hydroxy-4-méthyl-2-muconique
(XII)

Quatres portions de 1,20 g de P.T. ($\approx$ produit de transposition) sont dissoutes chacune dans 190 cc d'acide acétique stabilisé chaud. On refroidit rapidement et ajoute 4,65 cc d'une solution acétique d'acide chromique 6,07 N à chacune des quatre solutions (3 atomes O). Une demi-heure plus tard, les solutions sont jetées dans 3 volumes d'eau. On extrait au chloroforme, lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du chloroforme, il reste 3,3 g de produit brut, qu'on met à digérer dans 10 cc d'alcool ou d'acide acétique. On filtre, dissout le résidu, après séchage sous vide, dans 300 cc de chloroforme et extrait à l'aide de solution de bicarbonate de sodium saturée.

La solution chloroformique résiduelle est extraite au carbonate de sodium 2 N. La solution aqueuse est lavée au chloroforme puis acidifiée à l'acide chlorhydrique concentré. On extrait au chloroforme, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, évapore le chloroforme. Les 347 mg de produit brut moyennement acide sont recristallisés plusieurs fois dans 50-100 p. d'acide acétique. On obtient finalement 112 mg d'une substance pouvant exister sous forme d'aiguilles jaunes fondant à $294-296^\circ$ ou de losanges rouges fondant à $313-314^\circ$, au bloc Maquenne. Cette substance ne libère pas d'iode d'une solution aqueuse acidifiée d'iodure de potassium.

Trouvé: % C 63,96 et 63,84 % H 3,99 et 4,07

Calculé ($C_8H_6O_3$)_n: 64,00 4,03

La solution bicarbonatée (300 cc en tout) est lavée au chloroforme puis acidifiée à l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité orange formé est filtré, le filtrat est extrait au chloroforme. Précipité et solution chloroformique sont lavés à l'eau, séchés -le premier, sous vide, la seconde, sur sulfate de sodium-; après évaporation du solvant, le résidu est joint au précipité: 1,58 g

de produit brut fortement acide (XII). Pour purifier au mieux cette substance, on la porte à ébullition avec 3 volumes d'acide acétique, filtre à chaud la fraction insoluble. Le filtrat laisse cristalliser 500 mg de plaquettes jaunes, fondant avec décomposition à 239-240° au bloc Maquenne. L'insoluble est recristallisé dans 5 cc de même solvant et fournit 578 mg de substance moins pure (F. 220-225°d au bloc Maquenne). La substance est recristallisée quatre fois, pour l'analyse (F. inchangé: 239-240°d au bloc Maquenne).

Calculé: $C_{14}H_{10}O_6$ (P.M. 274,22):	% C 61,32	% H 3,68
Trouvé:	61,20	3,84

La substance XII donne une réaction fortement acide au papier indicateur. Chauffée, elle perd de l'anhydride carbonique et se transforme en une substance sublimable sous vide poussé; cette dernière cristallise, à partir de chloroforme, en fines aiguilles rouges (F. 254°) ne libérant plus l'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium, et insoluble dans le carbonate de sodium.

Titration quinonique de la substance XII.

20 mg environ de substance XII sont dissous dans 10 cc de chloroforme, à chaud. On ajoute 8 cc d'iodure de potassium à 10 %, 5 cc d'acide sulfurique 2 N et titre* à l'aide de thiosulfate de sodium 0,1 N, en agitant après chaque addition. Durée: ½ h. environ.

Seconde titration: 2 cc d'acide acétique au lieu de chloroforme.

Trouvé: 1,02 et 1,06 groupement quinonique. Calculé: 1,00.

Le mélange de réaction extrait au chloroforme, lavé à l'eau, séché et le solvant évaporé, on obtient environ 16 mg d'aiguilles rouges qu'on identifie, après recristallisation dans l'acide acétique, au P.T., par détermination du F. du mélange des deux substances.

Hydrogénation catalytique de la substance XII

50,0 mg de substance XII sont hydrogénés catalytiquement dans 2 cc d'acide acétique stabilisé, en présence de 15,2 mg d'oxyde de platine. L'hydrogénation a été poursuivie pendant 40 h. La solution finale, une fois le platine filtré et lavé, laisse 66 mg d'une résine vert pâle donnant, en solution alcoolique, une coloration verte avec le chlorure ferrique.

Trouvé: 3,8 molécules H_2 absorbés rapidement (en ½ h.).

4,9 " " " " en tout (en 10 h.).

Calculé: absorption rapide: 4,0 H_2 ; absorption totale: 5,0 H_2 .

Dérivé acétylé (XIII) d'un lactol

46 mg de produit quinonique XII sont traités par 0,3 cc de réactif de Thiele. Les plaquettes jaunes sont peu à peu remplacées par des aiguilles de même couleur. Deux heures plus tard, on filtre et isole ainsi 45 mg d'aiguilles fondant à 240°. Le filtrat, jeté dans

* En présence d'amidon.

l'eau, laisse se séparer encore 11 mg de produit moins pur (F.223°). On recrystallise dans l'acide ou l'anhydride acétique. F. inchangé: 240°. La substance n'est pas soluble dans le bicarbonate de sodium et elle ne libère pas d'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium.

Calculé ($C_{16}H_{12}O_7$, P.M. 316,26):	% C 60,76	% H 3,83
Trouvé:	60,56; 60,60	4,31; 4,00.

Dérivé méthylé (XVI) du produit de transposition

On dissout, à chaud, 1,00 g de P.T. XI dans 12 cc de soude caustique N. On ajoute 3 cc de sulfate de méthyle et 16 cc de soude caustique 2,4 N et agite pendant 20 minutes. On répète quatre fois l'opération de méthylation. Finalement, on introduit 16 cc de soude caustique 2,4 N, laisse reposer quatre heures, puis acidifie à l'aide de 10 cc d'acide chlorhydrique concentré. Le produit méthylé précipite. On refroidit dans de la glace, filtre, lave à l'eau. On obtient 906 mg de produit brut (F. 208-212°) presque totalement non lactonisé (la substance est soluble dans le bicarbonate de sodium). La lactonisation s'effectue lors de la recrystallisation dans l'acide acétique (20 parties environ). 740 mg d'aiguilles rouges fondant à 225-226°. La substance est soluble dans 100 parties d'acétone, dans 60 parties de dioxane chaud.

Calculé ($C_{15}H_{12}O_5$, P.M. 272,25):	% C 66,19	% H 4,41	% OCH_3 11,40
Trouvé:	66,12	4,62	11,34.

Spectre: maxima dans l'ultra-violet: 267, 287, 354, 435 mμ ;
maxima dans l'infra-rouge: 5,63; 6,05; 6,15; 6,26; 6,74; 6,80; 7,05 microns. U.V.: dans l'alcool; I.R.: dans KBr solide.

Oxydation permanganique du produit de transposition méthylé XVI

Acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzoïque XVII

544 mg de P.T. méthylé XVI sont dissous dans 45 cc de dioxane chaud. Après refroidissement, on introduit, à raison de une goutte par seconde et en agitant, 20 cc de permanganate de potassium à 6 % (environ 6 atomes O). On filtre le bioxyde de manganèse, concentre sous vide à 7-8 cc, ajoute 0,83 cc de soude caustique 2,4 N puis effectue cinq fois la suite d'opérations suivantes: introduction de 1,5 cc de sulfate de méthyle, de 8 cc NaOH 2,4 N, agitation vingt minutes. Finalement, on ajoute 8 cc NaOH 2,4 N, concentre sous vide à 1/3 du volume, acidifie à l'acide sulfurique 10 N, extrait douze fois à l'éther. Après séchage et évaporation de l'éther, le résidu est dissous dans 15 cc d'acétone et on ajoute, en agitant et refroidissant dans la glace, moins de 1 cc de permanganate à 6 %, c'est-à-dire jusqu'à coloration persistante. On filtre le bioxyde de manganèse, distille sous vide l'eau et l'acétone. Le résidu, repris par l'éther, est extrait au bicarbonate de sodium; la phase aqueuse est

est acidifiée à l'acide sulfurique 10 N, extraite à l'éther. Après évaporation de l'éther, on obtient un résidu de 113 mg; on reprend par peu d'éther, ce qui fait cristalliser 15 mg de substance incolore (F. 118-119°); on recristallise dans 100 parties d'eau. Longues aiguilles incolores fondant à 124-125°. Leur mélange avec l'acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzoïque XVII (préparé selon H. Gilman et ses collaborateurs (4) à partir du diméthoxy-2,5-toluène, en passant par le dérivé iodé et le nitrile) fond sans dépression du F.

Produit de réduction XXI
du produit de transposition méthylé XVI

γ(méthoxy-5-méthyl-6-coumarannone-2-ylidène-3)-α-méthyl-butanolide

On dissout 1 g de P.T. méthylé XVI dans 25 cc d'acide acétique bouillant, puis ajoute 3 g de poudre de zinc et fait bouillir vingt secondes. On filtre la solution devenue jaune, lave deux fois le zinc à l'acide acétique bouillant. Filtrat et acide de lavage sont reçus dans 25 cc d'eau froide. Après quelques heures de repos à la glacière, le précipité jaune est filtré, lavé à l'eau, séché sous vide. Après digestion dans 10 cc d'alcool (on porte la suspension à ébullition puis l'abandonne à la glacière), les 690 mg de substance sont recristallisés dans 3 parties d'acide acétique. On obtient 630 mg de fins bâtonnets fondant à 172-174°. Pour l'analyse, on recristallise encore deux fois. F. 174-175°. La substance peut exister sous forme de plaquettes hexagonales jaunes.

Calculé (C ₁₅ H ₁₄ O ₅ , P.M. 274,26):	% C 65,69	% H 5,15	% OCH ₃ 11,32
Trouvé:	65,77	5,36	11,38.

Action des acides: chauffée à reflux pendant 10 h., la solution du produit de réduction XXI (99 mg) dans l'acide sulfurique N (5 cc du mélange: H₂SO₄, 0,27 cc; acide acétique, 8 cc; eau, 1,7 cc) laisse déposer, par refroidissement, un mélange d'aiguilles et de prismes incolores. On filtre, lave à l'acide acétique, met à digérer avec 0,5 cc HCl 2 N et obtient 53 mg de produit fondant à 254°. Après trois recristallisations dans 20 parties d'alcool, la substance fond à 256-257° (11 mg de globules). Ces cristaux sont solubilisés peu à peu dans le bicarbonate de sodium, instantanément dans le carbonate 2 N; la substance reprécipite par acidification. Coloration orange, en solution alcoolique, avec le chlorure ferrique.

Trouvé: % C 61,66 % H 5,71 % OCH₃ 8,06
Ces résultats correspondent à un produit C₁₅H₁₆O₆ partiellement dé-méthylé (0,762 OCH₃ au lieu de 1,000).

Calculé:	61,64	5,52	10,62, et, pour le produit partiellement déméthylé:
	61,36	5,41.	

Hydrazinolyse du produit de transposition XI

Hydrazide XIV de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique

On recouvre 1 g de P.T. avec 3 cc d'hydrate d'hydrazine. La substance se dissout avec échauffement. Deux heures et demie plus tard, on filtre le solide ayant cristallisé et le lave à l'alcool méthylique. Dans le filtrat cristallise, par dilution avec de l'alcool méthylique, l'hydrazide mésaconique XV (pour l'isolement, voir hydrazinolyse du P.T. méthylé XVI).

Le premier solide est recristallisé dans 4 parties d'eau; il fournit 443 mg d'aiguilles incolores fondant à 194-198°. Cet hydrazide XIV, purifié pour l'analyse, fond à 197-198°.

Calculé ($C_9H_{12}O_3N_2$, P.M. 196,12):	% C 55,12	% H 6,12	% N 14,29
Trouvé:	54,93	6,07	14,62

Acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VII

On chauffe à reflux pendant 7 h. 1,78 g d'hydrazide XIV dans 95 cc d'acide chlorhydrique 4 N. On chasse l'acide chlorhydrique sous vide et met le résidu à digérer dans 6 cc d'eau. On répète la digestion dans 3,5 cc d'eau. On filtre, lave à l'eau, sèche sous vide. 1,03 g d'acide brut, fondant à 157°d. La substance ne donne pas de coloration avec le chlorure ferrique; coloration rouge brun avec la soude caustique N; la substance est soluble dans le bicarbonate avec dégagement gazeux; elle donne une réaction acide au tournesol.

Hydrazinolyse du produit de transposition méthylé XVI

Hydrazide XV de l'acide mésaconique

On recouvre 1 g de P.T. méthylé XVI avec 3 cc d'hydrate d'hydrazine. Une heure plus tard, on filtre les aiguilles incolores s'étant séparées et les lave deux fois avec 0,5 cc de méthanol.

Le filtrat est évaporé à sec, sous vide, sur de l'acide sulfurique, et le résidu est mis à digérer dans un peu de méthanol. Les 467 mg de produit sont recristallisés dans 2-3 parties d'eau. On obtient 321 mg de plaquettes prismatiques de F. 218-220°d. Pour l'analyse, on recristallise encore deux fois. F. 221°d.

Calculé ($C_5H_{10}O_2N_4$, P.M. 158,16):	% C 37,97	% H 6,37	% N 35,43
Trouvé:	37,90	6,51	35,75

Hydrazide XVIII de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique

Les aiguilles filtrées à partir de la solution d'hydrate d'hydrazine sont séchées sous vide sur de l'acide sulfurique; elles fondent à 203-207°. Par recristallisation dans 50 parties de dioxane, on obtient 622 mg de plaquettes, de F. 207-209°. Coloration verte avec le chlorure ferrique.

Calculé ($C_{10}H_{14}O_3N_2$, P.M. 210,23):	% C 57,13	% H 6,71	% N 13,33
Trouvé:	56,96	6,67	13,82

Acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique XIX

100 mg d'hydrazide XVIII sont chauffés une demi-heure au bain-marie avec 2 cc NaOH 2 N. Après refroidissement, on acidifie à l'acide chlorhydrique concentré, extrait à l'éther quatre fois. Le résidu laissé par évaporation de l'éther (84 mg, F. 121°) est recristallisé dans 20 parties de benzène; on obtient 63 mg d'aiguilles légèrement jaunâtres. La substance est soluble dans l'eau, l'alcool, le bicarbonate de sodium, avec dégagement gazeux. Elle donne une coloration verte avec le chlorure ferrique. Pour l'analyse, on recristallise encore trois fois. F. 121-123°.

Calculé ($C_{10}H_{12}O_4$, P.M. 196,20):	% C 61,21	% H 6,17	% OCH_3 15,82
Trouvé:	61,24	6,32	15,70

Acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VI

41 mg d'acide XIX sont dissous dans 0,6 cc NaOH 1,5 N. La solution est agitée avec 0,1 cc de sulfate de méthyle. On répète l'agitation après addition de 0,1 cc de sulfate de méthyle et 0,35 cc NaOH 2,4 N. On acidifie, extrait à l'éther, évapore ce dernier, reprend le résidu par 0,5 cc de méthanol et 0,2 cc KOH 40 %, chauffe 30 secondes à l'ébullition, pour saponifier l'ester méthylique de l'acide VI formé, ajoute ensuite un volume d'eau et chasse l'alcool. Après acidification, l'acide VI est filtré et lavé à l'eau. 40 mg de produit brut fondant à 120-124°. On recristallise dans l'eau. F. 129-130°. Le mélange de cette substance avec l'acide VI de synthèse, préparé à partir du diméthoxy-2,5-toluène, fond sans dépression du point de fusion.

III. SYNTHESSES DU PRODUIT DE TRANSPOSITION XI ET DE CERTAINS DE SES PRODUITS DE DEGRADATION

Chlorure de diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzyle III

Dans un mélange de 31,5 g de diméthoxy-2,5-toluène I, de 120 cc d'acide chlorhydrique concentré et de 52,5 cc de formol (contenant 38,3 g de formaldéhyde par dl de solution), on fait passer, sous agitation, un courant assez rapide de gaz chlorhydrique. Le mélange s'échauffe; lorsque la température redescend, au bout d'une heure, on chauffe à 100° pendant une heure. Après refroidissement, on extrait trois fois à l'éther (250 cc au total). On sépare par décantation le solide blanc en suspension, consistant en un produit accessoire, le tétraméthoxy-3,3',6,6'-diméthyl-4,4'-diphénylméthane II, et on le lave à l'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, et l'éther est évaporé. Le résidu est fractionné sous vide; on recueille 17,3 g de

produit brut incolore entre 150 et 158° sous 17 mm Hg (F. 57-62°). La substance est recristallisable dans moins d'une partie d'un mélange benzène-éther de pétrole (1:1); F. 59-62°; rendement en produit recristallisé une fois: 32 %. Des eaux-mères de plusieurs recristallisations, on peut récupérer, par distillation sous vide et recristallisation, une quantité notable de produit. Prismes monocliniques incolores, très solubles dans le benzène, moins solubles dans l'éther de pétrole. La substance donne un précipité immédiat de chlorure d'argent avec une solution alcoolique de nitrate d'argent. Pour l'analyse, on recristallise encore trois fois. F. 62-63°. On n'a pas réussi à préparer le dérivé magnésien de cette substance, même par l'emploi de magnésium activé par l'iode, selon Baeyer (B. 38, 2759 (1905)).

Calculé ($C_{10}H_{13}O_2Cl$, P.M. 200,66): % C 59,85 % H 6,53 % Cl 17,67
 Trouvé: 59,87 6,74 17,60

Tétraméthoxy-3,3',6,6'-diméthyl-4,4'-diphénylméthane II

En opérant en une seule phase, grâce à l'adjonction de méthanol, on n'obtient que le produit accessoire II.

20 cc de méthanol et 3,3 cc de formol sont saturés en gaz chlorhydrique. On ajoute 2,1 g de diméthoxytoluène I, et, en continuant à faire passer le gaz chlorhydrique, on chauffe une heure sur bain-marie, en agitant. On filtre après refroidissement le solide blanc ayant précipité, le lave au méthanol. 1230 mg, F. 138-141°. Le produit ne contient pas de chlore mobile. On recristallise dans 2 parties de benzène (rendement de la recristallisation: 80 % environ). Pour l'analyse, on recristallise encore trois fois; prismes droits à base hexagonale, F. 144-146°.

Calculé ($C_{19}H_{24}O_4$, P.M. 316,38): % C 72,13 % H 7,65
 Trouvé: 71,93 7,74

Détermination du poids moléculaire: 11,02 mg, 105,1 mg camphre, $\Delta = 13^\circ$
 Calculé: 316. Trouvé: 322.

Acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VI

On fond 1,15 g de dérivé chlorométhylé III qu'on introduit en une fois dans une solution de 3 g de cyanure de sodium dans 5 cc d'eau et 7 cc d'alcool, chauffe à reflux vingt minutes, distille l'alcool, ajoute 5 cc d'eau, extrait deux fois à l'éther, évapore ce solvant. On dissout le résidu solide dans 6 cc d'alcool et ajoute une solution de 1,5 g KOH dans 3,8 cc d'eau. On chauffe à reflux dix heures, distille l'alcool, ajoute 5 cc d'eau, extrait deux fois à l'éther (constituants neutres IV et IVb); après évaporation de l'éther, il reste 398 mg de liquide incolore d'odeur agréable, régénérant le produit chlorométhylé III par action de l'acide chlorhydrique concentré (ou, mieux, au moyen d'une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther anhydre, selon Schöpf et Winterhalder (8)).

La phase aqueuse, après extraction des constituants neutres, est

acidifiée à l'aide d'acide sulfurique 10 N. Le précipité est filtré, puis lavé à l'eau. 702 mg de substance brun clair, F. 124-126°. On recristallise dans 60 parties d'eau. On obtient 455 mg de plaquettes hexagonales ou en forme de losanges, F. 129-130°. Pour l'analyse, on recristallise encore deux fois. F. 131-132°.

Calculé ($C_{11}H_{14}O_4$, P.M. 210,22): % C 62,84 % H 6,71
 Trouvé: 63,34; 63,05 6,85; 7,06.

Diméthoxy-2,5-méthyl-4-acétonitrile V

On opère exactement comme dans le cas précédent, sur 13,2 g de produit chlorométhylé III et 40 g NaCN dissous dans 65 cc d'eau et 70 cc d'alcool. Mais, une fois l'éther de la solution étherée évaporé, au lieu de soumettre le résidu à l'hydrolyse alcaline, on le fractionne sous vide. On sépare ainsi une fraction A (8,41 g de liquide incolore distillant à 163-166° sous 23 mm Hg) et une fraction B (2,96 g de prismes inclinés de F. 55-64°, constitués par le nitrile et distillant à 179-180° sous 23 mm Hg).

Après 5 recristallisations dans deux parties d'alcool, la fraction B fournit 346 mg de nitrile pur; prismes inclinés, aplatis, fondant à 67-69°. A partir des eaux-mères de recristallisation, ainsi que de la fraction A, on a pu récupérer une certaine quantité de nitrile de bon point de fusion. La quantité totale de nitrile obtenue au cours de cet essai s'élève à 1546 mg.

Calculé ($C_{11}H_{13}O_2N$, P.M. 191,22); % C 69,09 % H 6,85 % N 7,33
 Trouvé: 69,24 7,11 7,39

La fraction A est constituée par un mélange de nitrile V, d'alcool IVb et d'éther monoéthylique IV. On la refroidit à 0° et filtre le solide incolore se séparant (fraction Aa, 3,78 g). On fractionne ce solide par distillation sous vide, recueille deux fractions: Aa', passant à 155-156° sous 21-22 mm Hg (2,96 g de gros prismes inclinés en suspension dans un liquide jaune pâle) et Aa'', distillant à 165° sous 21-22 mm Hg (537 mg, fournissant, par recristallisation dans l'alcool, 205 mg de nitrile V). La fraction Aa' est filtrée, la partie solide, distillée sous vide; elle passe à 159° sous 25 mm Hg, est solide à température ordinaire (F. 28-29°), ne contient ni chlore ni azote; par sa composition, elle correspond à un mélange d'environ 90 % d'éthoxyméthyl-4-diméthoxy-2,5-toluène IV et de 10 % d'alcool diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzylique IVb.

Calculé ($C_{10}H_{14}O_3$, P.M. 182,21)(IVb): % C 65,91 % H 7,74 % OCH_3 34,06
 ($C_{12}H_{18}O_3$, 210,26)(IV): 68,54 8,63 44,28
 (9 % de IVb et 91 % IV): 68,30 8,55 43,36
 Trouvé: 68,39 8,42 43,37

Lactone VIII de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique
 (Oxo-2-hydroxy-5-méthyl-6-coumaranne)

1° A partir d'acide VI. 740 mg de cet acide sont chauffés 1 h. à

reflux avec 16 cc HBr 47 %. On distille l'acide bromhydrique sous vide, sur bain-marie; le résidu rouge brun est séché sous vide, sur de la potasse caustique. Il consiste en un mélange de lactone VIII (fraction insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther) et d'acide VII (propriétés inverses). Rendement à peu près quantitatif: 600 mg. 101 mg de la fraction soluble dans l'eau sont lactonisés par distillation sous vide poussé, en tube à boules. Le tube contenant la substance est placé dans un petit four chauffé à 130° et on élève la température peu à peu jusqu'à 170-180°. La substance fond vers 155°, distille aussitôt (sous 0,1 mm Hg). Les 62 mg de lactone brute obtenus sont recristallisés dans 30-40 parties d'eau; on obtient 35 mg de plaquettes en forme de losanges, incolores, fondant à 160-163°, ne donnant pas de coloration avec le chlorure ferrique, solubles dans l'alcool, l'eau chaude. Cette substance ne contient pas de groupe méthoxyle. Mélangée à la lactone préparée selon la méthode suivante, elle fond sans dépression du point de fusion. Une solution étherée de diazométhane reste sans action sur cette substance.

2° A partir de l'acide VII, obtenu par hydrazinolyse du P.T., en passant par l'hydrazide XIV. 220 mg sont distillés sous vide poussé (0,1 mm Hg), de la manière indiquée ci-dessus. On obtient 194 mg de lactone brute. Le rendement en produit recristallisé s'élève à 51 %. F. 163-164°.

Calculé ($C_9H_8O_3$, P.M. 164,15):	% C 65,85	% H 4,91
Trouvé:	65,86	5,11.

Lactone XX de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique
(Oxo-2-méthoxy-5-méthyl-6-coumaranne)

50 mg d'acide XIX (obtenu à partir du produit de transposition méthylé XVI par hydrazinolyse) sont chauffés 45 minutes à 170-180°. Après refroidissement, le résidu brun rouge, solubilisé dans l'éther, est extrait au bicarbonate de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, on obtient 40 mg de produit brut qu'on recristallise dans 0,4 cc d'éther de pétrole. 30 mg de fins bâtonnets de F. 103-105°. Pour l'analyse, on recristallise encore deux fois (F. 104-106°).

Calculé ($C_{10}H_{10}O_3$, P.M. 178,18):	% C 67,40	% H 5,66	% OCH_3 17,41
Trouvé:	67,51	5,60	17,32.

Condensation de l'anhydride citraconique avec la lactone VIII
X(hydroxy-5-méthyl-6-coumaranne-2-ylidène-3)- α -méthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide
XI

On chauffe quatre minutes à 155-160°, dans un petit tube à essais, 78 mg de lactone VIII, 0,128 cc d'anhydride citraconique et environ 0,2 cc de pyridine (ou 5 mg d'acétate de sodium fondu), en agitant avec une baguette. Après refroidissement, on dissout le mélange de réaction dans 2,5 cc NaOH 2,3 N, en chauffant au bain-marie, puis

acidifie à l'acide chlorhydrique concentré, après refroidissement. On filtre le précipité rouge brun, le lave à l'eau. Les 70 mg obtenus sont recristallisés dans 50 parties d'acide acétique. 55 mg d'aiguilles rouge brun fondant à 272-273°. Le mélange de cette substance avec le produit de transposition XI fond sans dépression du point de fusion.

Le spectre d'absorption dans l'ultra-violet et l'infra-rouge est identique à celui du produit de transposition.

Calculé ($C_{14}H_{10}O_5$, P.M. 258,22): % C 65,12 % H 3,90

Trouvé: 64,83 3,94.

Condensation de l'anhydride citraconique avec la lactone XX
 X(méthoxy-5-méthyl-6-coumarannone-2-ylidène-3)- α -méthyl- Δ^4 -buténolide
 XVI

68 mg de lactone XX, 82 mg d'anhydride citraconique et 7 mg d'acétate de sodium fondu (remplaçable par de la pyridine) sont chauffés dix minutes à 155-160°. Après refroidissement, on met à digérer dans un peu d'eau, en chauffant légèrement. Après filtration et lavage, on recristallise deux fois dans l'acide acétique. 44 mg d'aiguilles rouges fondant à 226-227°. Le mélange de cette substance avec le produit de transposition méthylé XVI fond sans dépression du point de fusion.

Le spectre d'absorption dans l'ultra-violet et l'infra-rouge est identique à celui du produit de transposition méthylé.

Calculé ($C_{15}H_{12}O_5$, P.M. 272,25): % C 66,19 % H 4,41

Trouvé: 66,13 4,58.

IV. PREPARATION D'UN NOUVEAU PRODUIT DE TRANSPOSITION

Penta-acétoxy-2,2',5,5',6-diméthoxy-4,4'-diphényle XXVIII

10 g de dihydroxy-2,5-diméthoxy-4,4'-diphénoquinone-2',5' (préparée selon Erdtman (3, p. 211), mais recristallisée dans l'acide acétique; F. 269°d au bloc Maquenne) sont introduits dans 60 cc de réactif de Thiele. Après un repos de trois heures à température ordinaire, on filtre le précipité peu abondant (200 mg) de diméthoxy-4,4'-diquinone XXVI et le lave deux fois à l'anhydride acétique. Filtrat et liquide de lavage sont reçus dans 600 cc d'eau. Une nuit plus tard, on filtre le précipité orange, le lave à l'eau. Cinq recristallisations dans 2 parties d'acide acétique fournissent 7,09 g de prismes inclinés incolores fondant à 196-197°. La substance est soluble dans 100 parties d'alcool bouillant.

Calculé ($C_{24}H_{24}O_{12}$, P.M. 504,43): % C 57,14 % H 4,79 % OCH_3 12,30

Trouvé: 57,11 4,88 12,21.

La diméthoxy-4,4'-diquinone-2,5,2',5' XXVI, filtrée à partir du mélange de réaction, et dont la quantité formée peut augmenter considérablement si la quinhdrone interne de départ XXIV est impure, est recristallisée cinq fois dans 50 parties d'acide acétique. Il est recommandé de refroidir rapidement la solution pour éviter des risques de décomposition. Bâtonnets jaunes fondant à 271-272° au bloc Maquenne. Cette diquinone est très peu soluble dans l'alcool.

Calculé (C ₁₄ H ₁₀ O ₆ , P.M. 274,22):	% C 61,31	% H 3,68
Trouvé:	60,96 et 61,00	3,75 et 3,73.

Par acétylation réductrice (100 mg de diquinone, 1 cc d'anhydride acétique, 300 mg de poudre de zinc; rapide ébullition, filtration du zinc; filtrat reçu dans l'eau; précipité recristallisé dans 9 cc d'alcool) la diquinone XXVI fournit le tétra-acétoxy-2,5,2',5'-diméthoxy-4,4'-diphényle XXV, en plaquettes incolores fondant à 187-188°. Erdtman (3) avait obtenu des aiguilles incolores fondant à 186-187°, à partir d'acide acétique.

La diquinone XXVI subit très lentement une double réaction de Thiele. Pour une durée de réaction de 3 semaines, nous avons obtenu, à partir de 400 mg de XXVI et de 11 cc de réactif de Thiele, après filtration du produit n'ayant pas réagi (132 mg) et recristallisation du précipité formé en jetant le filtrat dans l'eau, 310 mg d'hexa-acétoxy-2(?),3,6,2'(?),3',6'-diméthoxy-4,4'-diphényle XXVII, aiguilles incolores fondant à 191-193°. Erdtman (3) avait observé un point de fusion de 200°, et obtenu une petite quantité d'un produit de réarrangement de la diquinone, dérivé du dibenzofuranne, accessoirement.

Penta-hydroxy-2,5,6,2',5'-diméthoxy-4,4'-diphényle XXIX

On hydrolyse 1,08 g de dérivé penta-acétylé XXVIII par ébullition à reflux de 40 minutes dans 9 cc de méthanol chlorhydrique N, en atmosphère d'anhydride carbonique. On distille ensuite les 2/3 du liquide. Par refroidissement, la solution se prend en une masse pâteuse que l'on sèche sous vide sur de la potasse caustique et de l'acide sulfurique. 628 mg de poudre blanche, soluble dans l'eau bouillante, l'alcool chaud; par refroidissement de la solution alcoolique, la substance reprécipite, avec un rendement médiocre, sous une forme cristalline indéterminable (F. 194-197°).

Calculé (C ₁₄ H ₁₄ O ₇ , P.M. 294,25):	% C 57,14	% H 4,80
Trouvé (substance brute):	57,30	4,94.

γ(hydroxy-5-méthoxy-6-coumarannone-2-ylidène-3)-
α-méthoxy-Δα-buténolide XXX (second produit de transposition)

1° Oxydation et transposition en deux étapes. 290 mg de dérivé penta-hydroxylé XXIX sont dissous dans 15 cc d'eau chaude; on re-

froidit rapidement et ajoute, en agitant, 1,34 cc de chlorure ferrique 2,82 N. Cinq minutes plus tard, on filtre le précipité brun foncé, le lave à l'eau, le sèche sous vide. 179 mg de produit devenant pâteux vers 220°. La substance brute, en solution chloroformique est extraite en forte proportion par le carbonate de sodium 2 N; par acidification, la couleur jaune vire à l'orange et passe dans la phase chloroformique. A ce moment, la substance n'est plus extractible par le carbonate.

La substance brute libère de l'iode d'une solution acidifiée d'iodure de potassium. Titrage quinonique; 15 mg de substance sont dissous dans 10 cc de chloroforme chaud. On refroidit, ajoute 6,5 cc KI 10 %, 5 cc H₂SO₄ 2 N et titre, en présence d'amidon, au moyen de thiosulfate 0,1 N. Consommation: 0,16 cc de thiosulfate, ce qui correspond seulement à 8 % de la théorie pour une diquinone.

La transposition est effectuée en traitant la substance brute (152 mg) à l'ébullition dans 6 cc d'acide acétique; on filtre à chaud. Par refroidissement cristallisent 81 mg de bâtonnets rouge foncé fondant à 245-250°. Après 4 recristallisations, le point de fusion se stabilise à 275-277°.

Calculé (C₁₄H₁₀O₇, P.M. 290,22): % C 57,94 % H 3,47 % OCH₃ 21,38
 Trouvé: 58,10 3,66 21,34.

2° Oxydation et transposition en une étape. 3,097 g de dérivé penta-hydroxylé XXIX sont dissous dans 100 cc d'acide acétique bouillant. On ajoute 20 cc d'eau, puis 14,7 cc de chlorure ferrique 2,9 N. Quatre heures plus tard, on filtre et lave à l'acide acétique. 2,005 g de fins bâtonnets rouge brun fondant à 275-277°.

Spectre d'absorption: maxima dans l'ultra-violet pour λ = 277, 302, 357, 458 m μ . Maxima dans l'infra-rouge pour λ = 5,61; 6,02; 6,14; 6,39; 6,68; 6,85 microns. U.V.: dans l'alcool; I.R.: KBr solide.

Dosage lactonique. On a procédé exactement comme pour le premier produit de transposition et avec les mêmes solutions titrées.

PAR VOIE POTENTIOMETRIQUE, trois essais ont permis d'observer deux points de neutralisation, correspondant à: 2,36 et 1,17; 2,67 et 1,23; 2,26 et 1,10 équivalents de produit de transposition XXX.

Valeurs approximatives des pK: 7,5 et 2,5.

EN PRESENCE D'INDICATEUR, 11,58 mg de P.T. XXX ont demandé 1,10 cc H₂SO₄ 0,105 N (le P.T. est dissous dans 2 cc NaOH 0,101 N; on ajoute 50 cc d'eau bidistillée et titre à retour en présence de bleu de bromothymol). Trouvé: 2,15 acidités. Calculé: 2,00.

Oxydation comparée

du penta-hydroxy-2,5,2',5',6'-diméthyl-4,4'-diphényle et du penta-hydroxy-2,5,2',5',6'-diméthoxy-4,4'-diphényle

A 32 mg de dérivé penta-hydroxylé XXIX en solution dans 3 cc d'acide acétique bouillant, on ajoute 0,5 cc d'eau puis 0,072 cc d'acide chromique 6,07 N en solution acétique. 20 secondes plus tard, on ajoute 10 cc d'eau, extrait six fois au chloroforme, lave

la solution chloroformique à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium et évapore le chloroforme. On obtient environ 20 mg du second produit de transposition, partiellement non lactonisé, car il est en partie soluble dans le carbonate de sodium 2 N. Lorsque l'oxydation est effectuée sur une plus grande quantité de substance, la solution acétique étant mise à refroidir lentement, on ne trouve pratiquement pas de produit non lactonisé.

Dans les mêmes conditions, la première substance penta-hydroxylée (32 mg traités par 0,081 cc d'acide chromique 6,07 N; ou encore 31 mg traités par 0,163 cc FeCl_3 2,9 N) fournit une trentaine de mg d'hydroxyditoluquinone parfaitement jaune. F. 184°.

Dérivé méthylé XXXII du second produit de transposition

Le second produit de transposition (XXX) est méthylé dans les mêmes conditions que le premier (p. 20). A partir de 620 mg de XXX, on obtient 605 mg de substance brute. F. 205-210°. La substance, en solution chloroformique, n'est pas extractible par le carbonate de sodium 2 N; elle est soluble, à l'ébullition, dans la soude caustique N, et elle reprécipite par acidification. On recristallise dans 17 cc d'acide acétique et obtient 429 mg de bâtonnets rouges fondant à 238-239°.

Calculé ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_7$, P.M. 304,25):	% C 59,21	% H 3,98	% OCH_3 30,60
Trouvé:	59,16	4,03	30,50.

Spectre d'absorption. Maxima observés dans l'ultra-violet pour $\lambda = 274, 301, 348, 439 \text{ m}\mu$. En solution alcoolique.

Dérivé acétylé XXXI du second produit de transposition

On traite 110 mg du second P.T. (XXX) par 1 cc de réactif de Thiele, une demi-heure à température ordinaire. On filtre le produit orange, le lave à l'anhydride acétique. Les 118 mg (F. 248°) sont recristallisés dans 4,5 cc d'acide acétique. 101 mg d'aiguilles prismatiques oranges. F. 260-261°. Pour l'analyse, on recristallise encore une fois. F. inchangé.

Calculé ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_8$, P.M. 332,26):	% C 57,83	% H 3,64
Trouvé:	57,84	3,91.

Hydrazinolyse du second produit de transposition

Hydrazide XXXIII de l'acide dihydroxy-2,5-méthoxy-4-phénylacétique

On recouvre 333 mg de second P.T. (XXX) avec 1 cc d'hydrate d'hydrazine. On abandonne la solution une nuit, évapore sous vide, en dessiccateur, sur de l'acide sulfurique. Le résidu est trituré avec 0,8 cc d'eau, filtré, lavé avec 0,5 cc d'eau (le filtrat contient l'hydrazide de l'acide pyrazolone-5-carboxylique-3; son isolement est décrit ci-dessous: hydrazinolyse du second P.T. méthylé). On

recristallise cinq fois, dans 8-12 parties d'eau, le résidu resté sur le filtre, et obtient 95 mg d'aiguilles beiges fondant avec décomposition à 198-200°.

Calculé ($C_9H_{12}O_4N_2$, P.M. 212,21): % C 50,94 % H 5,70 % N 13,20
Trouvé: 50,39 6,23 12,90

Hydrazinolyse du second produit de transposition méthylé
Hydrazide XXXV de l'acide hydroxy-2-diméthoxy-4,5-phénylacétique

On dissout 200 mg de second P.T. méthylé XXXII dans 0,6 cc d'hydrate d'hydrazine, filtre, 5 h. plus tard, le solide incolore ayant cristallisé, le lave avec quelques gouttes d'eau. Le produit brut (102 mg) est recristallisé dans deux parties d'eau. Quatre recristallisations fournissent 55 mg d'aiguilles plates, beiges, fondant à 177-178°.

Calculé ($C_{10}H_{14}O_4N_2$, P.M. 226,23): % C 53,09 % H 6,24 % N 12,39
Trouvé: 53,21 6,28 12,37.

Hydrazide XXXIV de l'acide pyrazolone-5-carboxylique-3

1° Le filtrat d'hydrate d'hydrazine et l'eau de lavage provenant de l'opération précédente, évaporés à sec, sous vide, sur de l'acide sulfurique, laissent un résidu de 176 mg qu'on reprend par 0,3 cc d'eau. On filtre un insoluble (probablement hydrazide XXXV), le lave deux fois avec 0,3 cc d'eau. Le filtrat est évaporé à sec, sous vide, repris par 1 cc d'acide acétique 0,5 N. Après un repos de 2 h à la glacière, on filtre et lave avec 0,2 cc d'eau, l'hydrazide ayant précipité (25 mg, F. 252°d). On recristallise dans 1,5 cc d'eau, sèche les 16 mg d'aiguilles incolores (F. 260°d) 15 h. sous vide, à température ordinaire.

Calculé ($C_4H_6O_2N_4$, 0,2 H_2O , P.M. 145,72): % C 32,97; % H 4,43; % N 38,45
Trouvé: 33,20 4,54 38,42.

2° 752 mg d'oxalacétate d'éthyle dissous dans 4 cc d'alcool sont additionnés de 0,43 cc d'hydrate d'hydrazine. On chauffe à reflux une demi-heure, refroidit, filtre le précipité formé, lave à l'alcool. Après digestion dans 1 cc d'alcool, les 271 mg de poudre cristalline (F. 200°d) sont dissous dans 1 cc d'eau; on acidifie prudemment à l'acide chlorhydrique 2 N (ou, sans précaution, à l'acide acétique N, lequel ne forme pas de sel avec l'hydrazide XXXIV), filtre le précipité, le lave à l'eau. 202 mg de bâtonnets, F. 260°d. Pour l'analyse, on recristallise encore trois fois dans 50 parties d'eau, sèche sous vide 16 h. Trouvé: % C 33,16 % H 4,56 % N 38,38 et 38,29.

3° Dans les mêmes conditions, 696 mg de méthoxymaléate de méthyle ont fourni 125 mg (F. 260°d) qu'on recristallise trois fois. Fines aiguilles fondant à 260°d. On sèche 16 h sous vide.

Trouvé: % C 33,13 % H 4,63 % N 38,50.

Le spectre I.-R. est identique dans les trois cas.

REFERENCES

- 1) Th. Posternak, *Helv.* 21, 1326 (1938)
 - 2) W. Alcalay, Thèse, Lausanne, 1944
 - 3) H. G. H. Erdtman, *Proc. Roy. Soc. (A)* 143, 177-241 (1934)
 - 4) H. Gilman, J. Swiss, H. B. Willis, F. A. Yeoman, *J. Am. Soc.* 66, 798 (1944)
 - 5) S. Gabriel, *B.* 172, 2521 (1884)
 - 6) S. Gabriel, *B.* 182, 3470 (1885)
 - 7) L. I. Smith, F. L. Austin, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 528 (1942)
 - 8) C. Schöpf et L. Winterhalder, *A.* 544, 62 (1940)
 - 9) Von Rothenburg, *J. f. pr. Chem.*, 51, 56 (1895);
B. 252, 3441 (1892)
 - 10) Th. Curtius et H. Gockel, *J. f. pr. Chem.*, 83, 279, 289 (1911)
 - 11) Rothaas, *A.* 501, 302 (1933)
 - 12) A. Wohl et C. Oesterlin, *B.* 34, 1144 (1901).
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	5
 PARTIE THEORIQUE	
I. Propriétés générales du produit de transposition de l'hydroxy-6-ditoluquinone-4,4'	6
II. Détermination de la constitution du produit de transposition	7
III. Synthèses du produit de transposition et de certains de ses produits de dégradation.	9
IV. Préparation d'un nouveau produit de transposition.	12
V. Mécanisme des transpositions	15
 PARTIE EXPERIMENTALE	
I. PROPRIETES GENERALES DU PRODUIT DE TRANSPOSITION DE L'HYDROXYDITOLUQUINONE	
Dosage lactonique	17
Résistance aux acides et aux alcalis	17
II. ANALYSE ET. DEGRADATION DU PRODUIT DE TRANSPOSITION	
Oxydation chromique (lactone-1,4 de l'acide (p-toluquinone)-5-hydroxy-4-méthyl-2-muconique XII).	18
Titration quinonique de la substance XII	19
Hydrogénation catalytique de la substance XII.	19
Dérivé acétylé d'un lactol (XIII).	19
Dérivé méthylé XVI du produit de transposition	20
Oxydation permanganique du produit de transposition méthylé XVI (acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzoïque XVII).	20
Produit de réduction XXI du produit de transposition méthylé XVI	21
Hydrazinolyse du produit de transposition XI	22
Hydrazide XIV de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique.	22
Acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VII.	22
Hydrazinolyse du produit de transposition méthylé XVI.	22
Hydrazide XV de l'acide mésaconique.	22
Hydrazide XVIII de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique	22

Acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique XIX . . .	23
Acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VI	23
III. SYNTHÈSES DU PRODUIT DE TRANSPOSITION XI ET DE CERTAINS DES PRODUITS DE DÉGRADATION	
Chlorure de diméthoxy-2,5-méthyl-4-benzyle III.	23
Tétraméthoxy-3,3',6,6'-diméthyl-4,4'-diphénylméthane II . .	24
Acide diméthoxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique VI.	24
Diméthoxy-2,5-méthyl-4-acétonitrile V	25
Lactone VIII de l'acide dihydroxy-2,5-méthyl-4-phénylacétique (Oxo-2-hydroxy-5-méthyl-6-coumaranne).	25
Lactone XX de l'acide hydroxy-2-méthoxy-5-méthyl-4-phénylacétique (oxo-2-méthoxy-5-méthyl-6-coumaranne).	26
Condensation de l'anhydride citraconique avec la lactone VIII (δ [hydroxy-5-méthyl-6-coumarannone-2-ylidène-3]- α -méthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide XI).	26
Condensation de l'anhydride citraconique avec la lactone XX (δ [méthoxy-5-méthyl-6-coumarannone-2-ylidène-3]- α -méthyl- $\Delta\alpha$ -buténolide XVI).	27
IV. PRÉPARATION D'UN NOUVEAU PRODUIT DE TRANSPOSITION	
Penta-acétoxy-2,2',5,5',6'-diméthoxy-4,4'-diphényle XXVIII .	27
Penta-hydroxy-2,5,2',5',6'-diméthoxy-4,4'-diphényle XXIX. .	28
Second produit de transposition (γ [hydroxy-5-méthoxy-6-coumarannone-2-ylidène-3]- α -méthoxy- $\Delta\alpha$ -buténolide XXX. . . .	28
Dosage lactonique	29
Oxydation comparée du penta-hydroxy-2,5,2',5',6'-diméthyl-4,4'-diphényle et du penta-hydroxy-2,5,2',5',6'-diméthoxy-4,4'-diphényle.	29
Dérivé méthylé XXXII du second produit de transposition . .	30
Dérivé acétylé XXXI du second produit de transposition. . .	30
Hydrazinolyse du second produit de transposition (hydrazide XXXIII de l'acide dihydroxy-2,5-méthoxy-4-phénylacétique. .	30
Hydrazinolyse du second produit de transposition méthylé. .	31
Hydrazide XXXV de l'acide hydroxy-2-diméthoxy-4,5-phénylacétique.	31
Hydrazide XXXIV de l'acide pyrazolone-5-carboxylique-3. . .	31

